

• 论 著 •

胰岛素受体底物 1 对阿尔茨海默病诊断价值的 Meta 分析*

杨学强, 罗文娟, 汪顺伟, 郑旭香, 余 燕, 胡 容, 向小节, 聂 滨[△]

四川省宜宾市第二人民医院检验科, 四川宜宾 644000

摘要:目的 系统评价胰岛素受体底物 1(IRS-1)对阿尔茨海默病(AD)的诊断价值。方法 检索 PubMed、MEDLINE、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普网,收集整理有关利用 IRS-1 诊断 AD 的临床研究,通过文献的纳入和排除标准筛选出相关文献,评价纳入文献的质量,提取文献中的相关数据,应用 Stata14.0 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 5 篇相关文献,共包含 731 例研究对象,其中病例组 301 例,对照组 430 例。Meta 分析结果表明,IRS-1 诊断 AD 的合并灵敏度=0.85(95%CI:0.80~0.88),合并特异度=0.86(95%CI:0.83~0.89),合并阳性似然比=6.17(95%CI:4.85~7.86),合并阴性似然比=0.18(95%CI:0.14~0.23),合并诊断比值比=34.86(95%CI:22.97~52.90)。集成受试者工作特征曲线分析结果显示,IRS-1 诊断 AD 的曲线下面积为 0.92(95%CI:0.80~0.94)。结论 IRS-1 对 AD 具有较高的临床诊断价值,可指导临床诊断。

关键词:阿尔茨海默病; 胰岛素受体底物 1; 灵敏度; 特异度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.017

中图法分类号:R749.1+6

文章编号:1673-4130(2022)23-2902-06

文献标志码:A

A Meta-analysis of the diagnostic value of insulin receptor substrate 1 in Alzheimer's disease*

YANG Xueqiang, LUO Wenjuan, WANG Shunwei, ZHENG Xuxiang,

YU Yan, HU Rong, XIANG Xiaojie, NIE Bin[△]

Department of Clinical Laboratory, Yibin Second People's Hospital, Yibin, Sichuan 644000, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the diagnostic value of insulin receptor substrate 1 (IRS-1) in Alzheimer's disease (AD). **Methods** PubMed, MEDLINE, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang database, VIP network were searched to collect and collate clinical studies on the diagnosis of AD using IRS-1. Relevant literatures were screened through inclusion and exclusion criteria, and the quality of the included literatures was evaluated. Relevant data were extracted from the literatures and Meta-analysis was performed using Stata14.0 software. **Results** Finally, 5 related literatures were included, including a total of 731 subjects, including 301 cases in the case group and 430 cases in the control group. The results of Meta-analysis showed that the combined sensitivity of IRS-1 in the diagnosis of AD was 0.85 (95%CI: 0.80–0.88), the combined specificity was 0.86 (95%CI: 0.83–0.89), the combined positive likelihood ratio was 6.17 (95%CI: 4.85–7.86), the combined negative likelihood ratio was 0.18 (95%CI: 0.14–0.23), the combined diagnostic odds ratio was 34.86 (95%CI: 22.97–52.90). Summary receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve of IRS-1 in the diagnosis of AD was 0.92 (95%CI: 0.80–0.94). **Conclusion** IRS-1 has high clinical diagnostic value for AD and can guide clinical diagnosis.

Key words: Alzheimer's disease; insulin receptor substrate 1; sensitivity; specificity

阿尔兹海默病(AD)是一种发病率最高的神经系统退行性疾病,发病机制尚未完全明确。2019 年相关数据显示,全球 AD 患者约 4 000 万,我国 AD 患者约 1 000 万^[1],且随着老龄化社会的到来,该病的危害日益加剧,全球每年用于 AD 治疗和护理的费用预计高达两千万美元^[2]。AD 患者早期临床症状出现的前 20 年,其脑部慢性病变已经开始出现^[3],由于缺乏特

异性的生物标志物来诊断 AD,使患者很难在早期得到有效治疗^[4]。虽然现在尚无有效的治疗方法,但通过药物治疗可以延缓 AD 患者认知功能下降速度,延缓疾病进展,改善患者的临床症状^[5]。目前 AD 的临床诊断方法主要为磁共振成像检查、脑脊液 tau 蛋白标记物定量检测等,但上述方法创伤较大或费用较高^[6]。中枢神经系统及其相关组织细胞分泌的外泌

* 基金项目:四川省医学会科研课题项目(S19002)。

作者简介:杨学强,男,主管技师,主要从事临床检验研究。△ 通信作者,E-mail:4048837726@qq.com。

体中含有多种蛋白,包括淀粉样蛋白- β 42、总 tau (t-tau)蛋白、p-T181-tau 蛋白、p-S396-tau 蛋白、胰岛素受体底物(IRS)等,这些蛋白可以直接透过神经血管或者脑神经屏障到达人体血液^[7],因此存在于血液中的外泌体及其包含物有望成为中枢神经系统疾病的新型临床诊断标志物^[8]。IRS 是胰岛素信号受体传导过程中一种非常重要的细胞生物受体分子,是抑制酪氨酸激酶发挥作用的受体底物,其分子上的一些酪氨酸残基通常可被磷酸化,磷酸化的 IRS 能够快速结合并有效激活下游胰岛素效应物。胰岛素受体底物 1(IRS-1)被认为是 AD 的新型生物标志物。本文通过 Meta 分析系统性评价 IRS-1 作为 AD 潜在生物标志物的可能性及准确性。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以“阿尔茨海默病、老年痴呆、胰岛素受体底物-1”为中文文献检索词搜索中国知网、万方数据库、维普网;以“insulin receptor substrate-1、insulin receptor substrate proteins、insulin receptor、Alzheimer's disease、presenile Alzheimer dementia、senile paranoid dementia、cognition disorders、diagnosis、sensitivity、ROC curve”作为英文检索词搜索 PubMed、MEDLINE、Embase、Web of Science,文献发表时间限定为 2010 年 1 月 1 日至 2022 年 1 月 30 日,检索出有关 IRS-1 对 AD 诊断效能的研究。

1.2 文献的纳入与排除标准 纳入标准:(1)国内外期刊公开发表的有关 IRS-1 诊断 AD 的临床研究,包括前瞻性或回顾性队列诊断研究;(2)主要研究对象符合《精神障碍诊断与统计手册》第四版(DSM-IV)或美国国立神经病及语言障碍疾病和脑卒中研究所、阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)制订的 AD 相关诊断标准。(3)所研究的 IRS-1 来自外周血标本(血清、血浆、全血)。(4)研究以认知功能正常人群作为对照组。(5)所提取数据可有效评估 IRS-1 对 AD 的诊断效能。排除标准:(1)动物实验及非人体研究;(2)无对照组或者对照组为非正常认知功能人群的研究。

1.3 文献质量评价 利用诊断准确性研究质量评价工具第 2 版(QUADAS-2)对本次纳入的关于 IRS-1 作为 AD 诊断指标的文献进行质量评价。

1.4 数据提取 由两名研究人员分别对纳入的相关

文献进行综合筛选,并对数据进行提取,再对数据提取结果进行比较,包括纳入文献的基本信息、研究对象及相关数据等,意见不统一时由第 3 名研究人员参与讨论,确定是否纳入本研究。通过计算得到灵敏度、特异度、真阳性(TP)值、假阳性(FP)值、真阴性(TN)值及假阴性(FN)值。

1.5 统计学处理 采用 Stata14.0 软件进行数据处理。采用 Q 检验进行异质性检验,若 $P > 0.05$ 、 $I^2 < 50\%$ 表示异质性较小,使用固定效应模型进行分析,若 $P \leq 0.05$ 、 $I^2 \geq 50\%$ 表示异质性较大,使用随机效应模型进行分析;统计合并效应量及其 95%CI,包括合并特异度、灵敏度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比(DOR)、诊断分数;绘制集成受试者工作特征(SROC)曲线,计算曲线下面积(AUC);绘制 Deek's 漏斗图评价文献发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索过程及结果 共检索出文献 1 315 篇,剔除重复文献 575 篇后,对剩余的 740 篇文献进行标题和摘要阅读,剔除与本研究无关的主题、动物实验或非人类外周血标本研究的文献 626 篇,然后再对剩余的 114 篇文献进行全文阅读,排除数据不完整的文献 109 篇,最终 5 篇符合纳入标准的文献被纳入研究,见图 1。

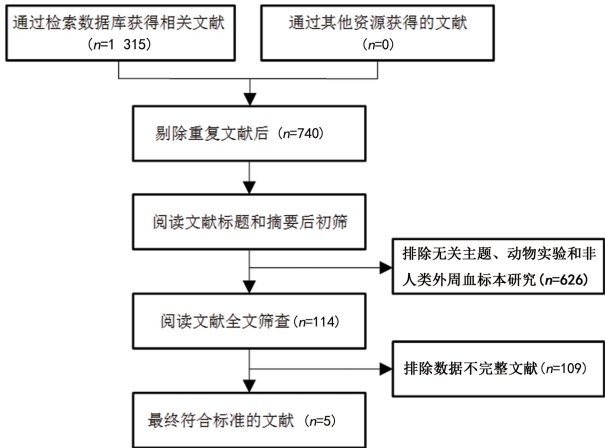


图 1 文献筛查流程

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的 5 篇相关文献共包含 731 例研究对象,其中病例组 301 例,对照组 430 例,文献基本信息及相关数据见表 1。根据 QUADAS-2 标准,纳入文献评分均在 9 分以上。

表 1 纳入文献的基本特征

作者	国家	年份(年)	病例组(n)	对照组(n)	标本类型	TP(n)	FP(n)	FN(n)	TN(n)
MUSTAPIC 等 ^[9]	美国	2017	128	222	血清	105	32	23	190
MULLINS 等 ^[10]	美国	2017	20	24	血清	18	3	2	21
KAPOGIANNIS 等 ^[11]	美国	2015	56	22	血清	49	3	7	19
EREN 等 ^[12]	美国	2020	73	146	血清	63	19	10	127
LIM 等 ^[13]	新加坡	2019	24	16	血清	20	2	4	14

2.3 异质性检验及 Meta 分析结果 异质性检验显示,纳入研究间的灵敏度 $I^2 = 0.00\%$ 、特异度 $I^2 = 0.00\%$,且均 $P > 0.05$,异质性较小,使用固定效应模型进行分析。IRS-1 诊断 AD 的合并灵敏度 = 0.85 (95%CI: 0.80~0.88);合并特异度 = 0.86 (95%CI: 0.83~0.89),见图 2。合并阳性似然比 = 6.17 (95%

CI: 4.85~7.86);合并阴性似然比 = 0.18 (95%CI: 0.14~0.23),见图 3。合并诊断分数 = 3.55 (95%CI: 3.11~3.97);合并 $DOR = 34.86$ (95%CI: 22.97~52.90),见图 4。SROC 曲线分析结果显示,IRS-1 诊断 AD 的 $AUC = 0.92$ (95%CI: 0.80~0.94),见图 5。

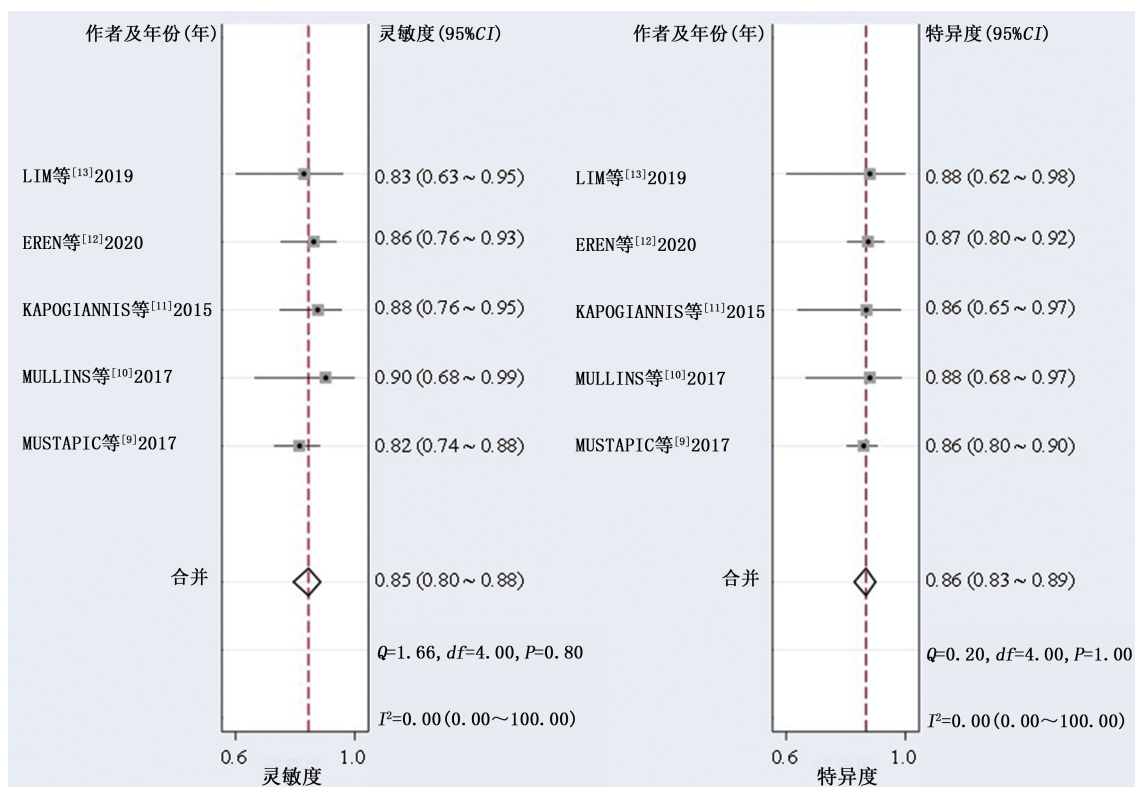


图2 IRS-1 诊断 AD 的灵敏度、特异度森林图

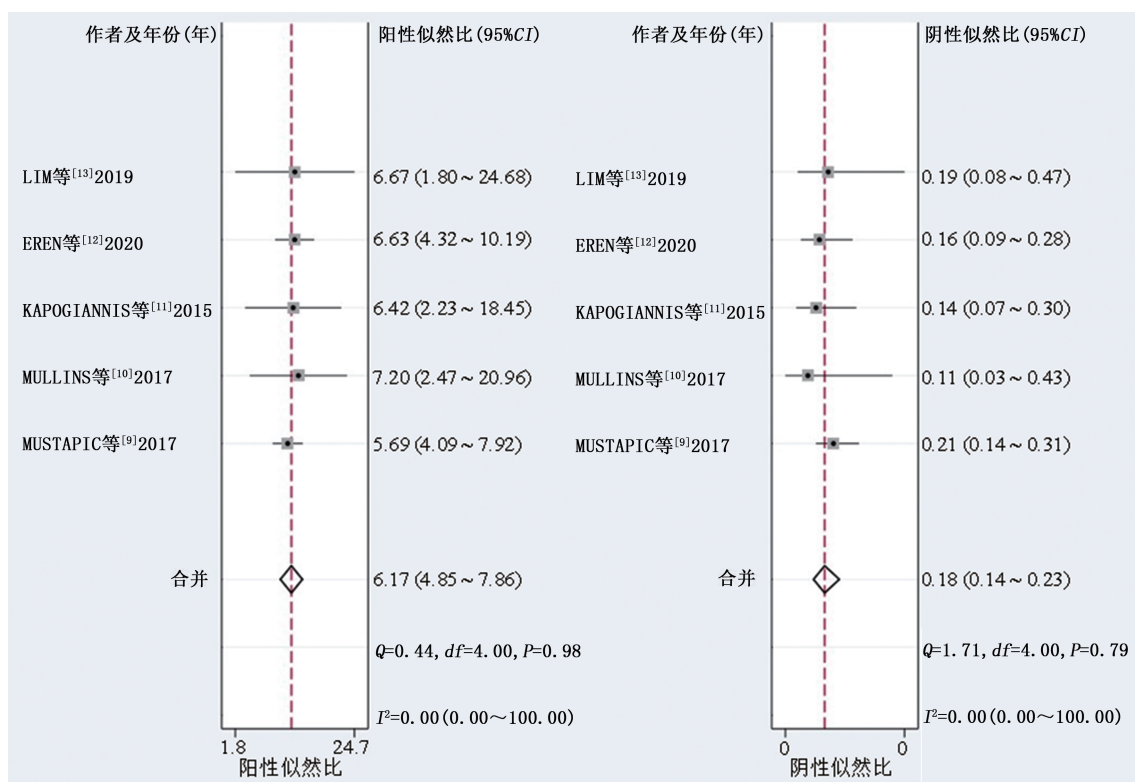


图3 IRS-1 诊断 AD 的阳性似然比、阴性似然比森林图

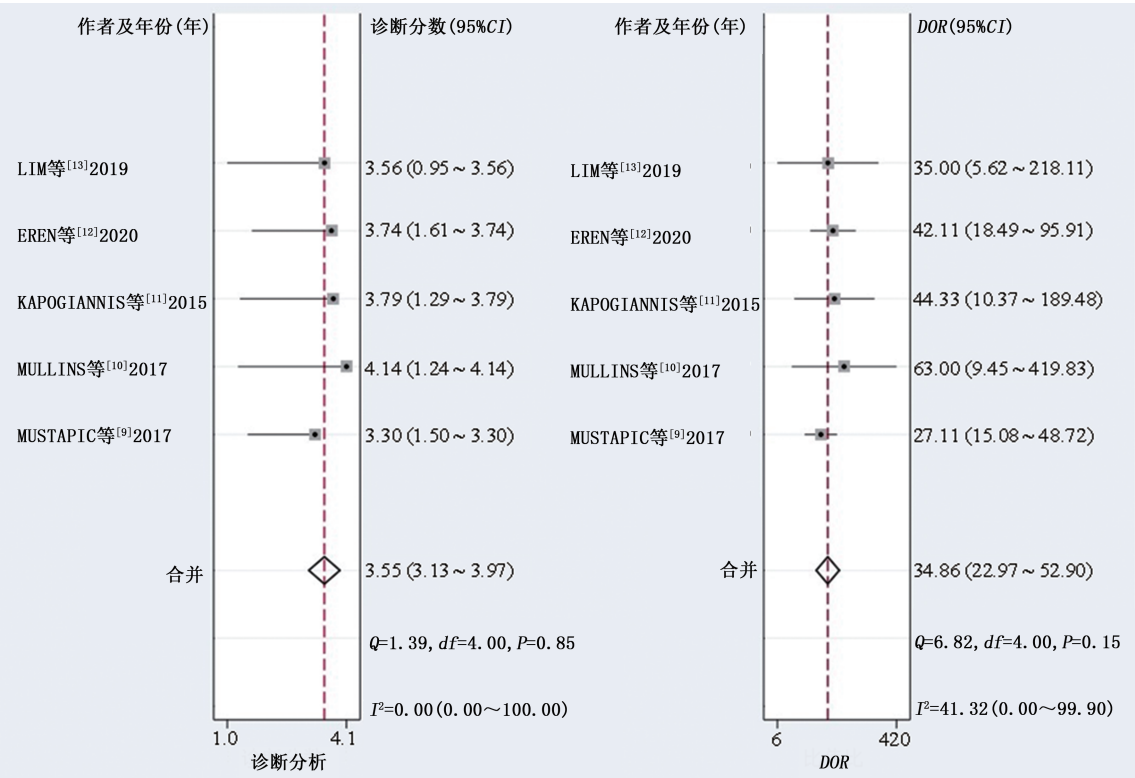


图 4 IRS-1 诊断 AD 的诊断分数、DOR 森林图

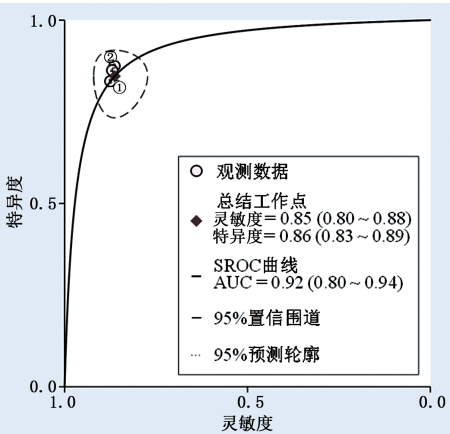


图 5 IRS-1 诊断 AD 的 SROC 曲线

2.4 文献发表偏倚分析 绘制的 Deek's 漏斗图对称, $P=0.2$, 纳入研究间异质性较小, 不存在发表偏倚, 见图 6。

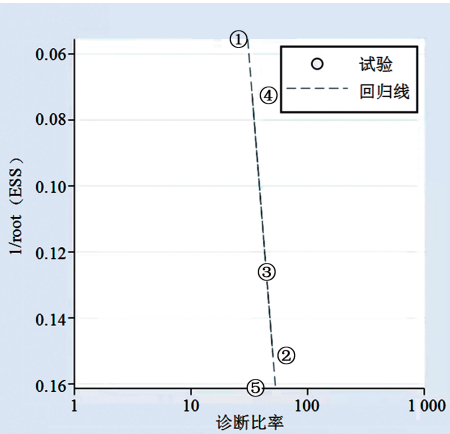


图 6 Deek's 漏斗图

3 讨 论

AD 患者早期临床症状轻微且不典型, 当患者出现明显痴呆症状时疾病已发展至中晚期^[14-16]。有研究在 IRS-1 信号通路中证实大脑胰岛素抵抗是与 AD 病理特征和认知缺陷有关的可能因素^[17]。AD 病程早期就存在 IRS-1 的异常表达, 而正常胰岛素信号通路依赖于 IRS-1 的磷酸化^[18-20]。1 项流行病学研究已经明确了胰岛素抵抗和 AD 之间的联系^[21]。既往大脑被认为对胰岛素不敏感^[22], 但近年来研究发现, 胰岛素可以通过血脑屏障输送^[23]。正常的胰岛素信号抑制 β 淀粉样蛋白(A β)寡聚化和 tau 蛋白磷酸化^[24], 而越来越多的证据表明, 在 AD 进展过程中的一些病理过程活跃会抑制发病早期的胰岛素信号, 导致 A β 寡聚化和 tau 蛋白磷酸化增加, A β 寡聚体被认为对神经细胞的毒性最强, 从而引发小胶质细胞释放炎症细胞因子^[25]。对 AD 动物模型和 AD 认知功能障碍患者脑组织的研究表明, 脑胰岛素抵抗和 AD 的许多其他病理特征和症状可以通过使用胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)类似物治疗而得到改善, 甚至逆转^[26]。这些发现对 GLP-1 类似物作为 AD 治疗药物的进一步研究提供了有力的证据。结合上述研究结果, 通过定期检测 IRS-1 水平来实现 AD 的早期诊断具有一定的临床理论基础。虽然关于 IRS-1 的异常表达与 AD 的相关性已有研究报道^[27], 但是由于不同临床研究病例纳入标准及研究方法的不同, 所得结论存在一定差异。本研究纳入的 EREN 等^[12]和 LIM 等^[13]的研究结果显示, IRS-1 在 AD 的发病过程中是表达上调的, 提示

正常胰岛素信号被抑制,导致 A β 寡聚化和 tau 蛋白磷酸化增加,从而导致神经细胞的凋亡。

本研究纳入 5 篇合格文献对 IRS-1 诊断 AD 的价值进行分析,结果显示,IRS-1 诊断 AD 的合并灵敏度=0.85(95%CI:0.80~0.88),合并特异度=0.86(95%CI:0.83~0.89),合并阳性似然比=6.17(95%CI:4.85~7.86),合并阴性似然比=0.18(95%CI:0.14~0.23),合并诊断分数=3.55(95%CI:3.11~3.97),合并 DOR=34.86(95%CI:22.97~52.90),AUC=0.92(95%CI:0.80~0.94),说明 IRS-1 对 AD 具有较高的诊断价值,可用于指导临床诊断。本研究存在以下不足之处:(1)因为 AD 诊断困难,纳入文献中认定的诊断“金标准”为病理诊断或 NINCDS-ADRDA 相关标准,NINCDS-ADRDA 相关标准诊断结果虽然被公认与病理诊断结果具有非常高的一致性,但仍然存在漏诊、误诊可能,这也就意味着纳入的部分研究因患者并未死亡暂时无法获得病理数据,所以诊断并不是十分准确。(2)此外,纳入文献的样本来源多为欧美人群,少部分为亚洲人群,可能结果的人群适用性需进一步探讨,同时,不同地区和人群间结论是否有差异也有待进一步探索。

综上所述,IRS-1 在 AD 的早期诊断中具有较高的价值,但纳入研究的文献数量有限,IRS-1 在 AD 中的诊断价值仍需更多高质量的研究加以验证。

参考文献

- [1] 胡以松.我国痴呆流行病学调查现状[J].内科理论与实践,2015,10(2):80-86.
- [2] HAMPEL H,LISTA S,NERI C,et al. Time for the systems-level integration of aging:resilience enhancing strategies to prevent Alzheimer's disease[J]. Prog Neurobiol, 2019,181:101662.
- [3] ZETTERBERG H,BENDLIN B B. Biomarkers for Alzheimer's disease-preparing for a new era of disease-modifying therapies[J]. Mol Psychiatry,2021,26(1):296-308.
- [4] LI P,MARSHALL L,OH G,et al. Epigenetic dysregulation of enhancers in neurons is associated with Alzheimer's disease pathology and cognitive symptoms [J]. Nat Commun,2019,10(1):2246.
- [5] MARZI S J,LEUNG S K,RIBARSKA T,et al. A histone acetylome-wide association study of Alzheimer's disease identifies disease-associated H3K27ac differences in the entorhinal cortex[J]. Nat Neurosci,2018,21(11):1618-1627.
- [6] ZHU D,MONTAGNE A,ZHAO Z. Alzheimer's pathogenic mechanisms and underlying sex difference[J]. Cell Mol Life Sci,2021,78(11):4907-4920.
- [7] BÄLÄSA A F,CHIRCOV C,GRUMEZESCU A M. Body fluid biomarkers for Alzheimer's disease:an up-to-date overview[J]. Biomedicines,2020,8(10):421.
- [8] JANIGRO D,BAILEY D M,LEHMANN S,et al. Peripheral blood and salivary biomarkers of blood-brain barrier permeability and neuronal damage: clinical and applied concepts[J]. Front Neurol,2021,11:577312.
- [9] MUSTAPIC M,EITAN E,BERKOWITZ S T,et al. Plasma extracellular vesicles enriched for neuronal origin:a potential window into brain pathologic processes methods[J]. Front Neurosci,2017,11:278.
- [10] MULLINS R J,MUSTAPIC M,GOETZL E J,et al. Exosomal biomarkers of brain insulin resistance associated with regional atrophy in Alzheimer's disease[J]. Hum Brain Mapp,2017,38(4):1933-1940.
- [11] KAPOGIANNIS D,BOXER A,SCHWARTZ J B,et al. Dysfunctionally phosphorylated type 1 insulin receptor substrate in neural-derived blood exosomes of preclinical Alzheimer's disease[J]. FASEB J,2015,29(2):589-596.
- [12] EREN E,HUNT J F V,SHARDELL M,et al. Extracellular vesicle biomarkers of Alzheimer's disease associated with sub-clinical cognitive decline in late middle age[J]. Alzheimers Dement,2020,16(9):1293-1304.
- [13] LIM C Z J,ZHANG Y,CHEN Y,et al. Subtyping of circulating exosome-bound amyloid β reflects brain plaque deposition[J]. Nat Commun,2019,10(1):1144.
- [14] OLAH M,MENON V,HABIB N,et al. Single cell RNA sequencing of human microglia uncovers a subset associated with Alzheimer's disease[J]. Nat Commun,2020,11(1):6129.
- [15] GASSAMA Y,FAVEREAUX A. Emerging roles of extracellular vesicles in the central nervous system:Physiology, pathology, and therapeutic perspectives [J]. Front Cell Neurosci,2021,15:626043.
- [16] RODRIGUEZ-RODRIGUEZ P,SANDEBRING-MATTON A,MERINO-SERRAIS P,et al. Tau hyperphosphorylation induces oligomeric insulin accumulation and insulin resistance in neurons [J]. Brain,2017,140(12):3269-3285.
- [17] HANSEEUW B J,BETENSKY R A,JACOBS H I L,et al. Association of amyloid and tau with cognition in pre-clinical Alzheimer disease:a longitudinal study[J]. JAMA Neurology,2019,76(8):915-924.
- [18] OLSSON B,LAUTNER R,ANDREASSON U,et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease:a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol,2016,15(7):673-684.
- [19] MULLINS R J,DIEHL T C,CHIA C W,et al. Insulin resistance as a link between amyloid-beta and tau pathologies in Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci,2017,9:118.
- [20] MUFSON E J,IKONOMOVIC M D,COUNTS S E,et al. Molecular and cellular pathophysiology of preclinical Alzheimer's disease[J]. Behav Brain Res,2016,311:54-69.

- nosis of G6PD deficiency. A British Society for Haematology Guideline[J]. Br J Haematol, 2020, 189(1): 24-38.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748.
- [7] MEHTA R L, KELLUM J A, SHAH S V, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. Crit Care, 2007, 11(2): R31.
- [8] LI Q, DENG X, YAN J, et al. Neonatal severe hyperbilirubinemia online registry in Jiangsu province: protocol for a multicentre, prospective, open, observational cohort study[J]. BMJ Open, 2021, 11(2): e040797.
- [9] 王惠颖, 苏敏, 高翔羽. 不同浓度胆红素对新生儿肾脏的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(17): 1357-1360.
- [10] 夏群, 李磊, 沈怀云, 等. 足月儿高胆红素血症对肾功能的影响及其与 CysC、视黄醇结合蛋白的关系[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(7): 1080-1082.
- [11] 贾英姿, 陈晚琴, 金爱琴, 等. 血清 25-(OH)-D₃、 γ -GT、 β_2 -MG 水平与新生儿高胆红素血症患儿肾功能损伤及疾病严重程度的关系[J]. 河北医药, 2021, 43(5): 697-700.
- [12] SHEN X, CHENG J, YU G, et al. Urine β_2 -microglobulin and retinol-binding protein and renal disease progression in IgA nephropathy[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 792782.
- [13] NAKAMURA Y, KOBAYASHI H, TANAKA S, et al. Association between plasma aldosterone and markers of tubular and glomerular damage in primary aldosteronism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 94(6): 920-926.
- [14] ZHOU Z, LIU X Q, ZHANG S Q, et al. Correlation between serum carnosinase concentration and renal damage in diabetic nephropathy patients[J]. Amino Acids, 2021, 53(5): 687-700.
- [15] YANG X, FAN J, WU Y, et al. The value of electrophoresis and chemical detection in the diagnosis of hypertensive nephropathy[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 4803-4808.
- [16] ABE S, FUJIOKA K, NAKASONE R, et al. Bilirubin/albumin (B/A) ratios correlate with unbound bilirubin levels in preterm infants[J]. Pediatr Res, 2021, 89(6): 1427-1431.
- [17] LIU D, YU Q, LI Z, et al. UGT1A1 dysfunction increases liver burden and aggravates hepatocyte damage caused by long-term bilirubin metabolism disorder[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 190: 114592.
- [18] LEE H A, SEO Y S. Current knowledge about biomarkers of acute kidney injury in liver cirrhosis[J]. Clin Mol Hepatol, 2022, 28(1): 31-46.
- [19] CHEN P H, TONG W Y, YANG H C, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, redox homeostasis and embryogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 2017.
- [20] 国家卫生健康委临床检验中心新生儿疾病筛查室间质评专家委员会. 新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查与诊断实验室检测技术专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(3): 181-185.
- [21] QU H, GONG X, LIU X, et al. Deficiency of mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase exacerbates podocyte injury and the progression of diabetic kidney disease[J]. Diabetes, 2021, 70(6): 1372-1387.
- [22] RUAN P, QIU H, CHEN H. Acute hemolytic anemia and acute kidney injury induced by non-high-dose ascorbic acid in a child with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. Pediatr Neonatol, 2022, 63(1): 103-104.
- (收稿日期: 2022-02-16 修回日期: 2022-06-28)
-
- (上接第 2906 页)
- [21] HANSSON O, SEIBYL J, STOMRUD E, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: a study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(11): 1470-1481.
- [22] WATSON L S, HAMLETT E D, STONE T D, et al. Neuronally derived extracellular vesicles: an emerging tool for understanding Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2019, 14(1): 22.
- [23] DUBOIS B, EPELBAUM S, NYASSE F, et al. Cognitive and neuroimaging features and brain β -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(4): 335-346.
- [24] CICOGNOLA C, BRINKMALM G, WAHLGREN J, et al. Novel tau fragments in cerebrospinal fluid: relation to tangle pathology and cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathologica, 2019, 137(2): 279-296.
- [25] GOETZL E J, ABNER E L, JICHA G A, et al. Declining levels of functionally specialized synaptic proteins in plasma neuronal exosomes with progression of Alzheimer's disease[J]. FASEB J, 2018, 32(2): 888-893.
- [26] CASANOVA R, VARMA S, SIMPSON B, et al. Blood metabolite markers of preclinical Alzheimer's disease in two longitudinally followed cohorts of older individuals[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(7): 815-822.
- [27] KAPOGIANNIS D, MUSTAPIC M, SHARDELL M D, et al. Association of extracellular vesicle biomarkers with Alzheimer disease in the Baltimore longitudinal study of aging[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(11): 1340-1351.
- (收稿日期: 2022-03-02 修回日期: 2022-06-21)